

调节血脂药的新进展与治疗监护

杨玉敏^{1*},姚甲瑞^{2#}(1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科派驻第七医学中心药品保障室,北京 100700; 2. 中国人民解放军总医院第二医学中心神经内科,北京 100853)

中图分类号 R972+.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0764-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.029

摘要 调节血脂药不仅能调节血脂水平,还可抗氧化、抗炎、抗应激和抑制血栓形成,稳定或缩小动脉粥样硬化斑块,减少脑卒中和心血管事件的发生,成为一、二级预防的重要手段。本文总结调节血脂药尤其是前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂的进展以及治疗中的药学监护要点。

关键词 调节血脂药;前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂;他汀类药物;肌毒性;药学监护

New Progress and Treatment Monitoring of Lipid-Regulating Drugs

YANG Yumin¹, YAO Jiarui² (1. Pharmacy Department of the Medical Supplies Center of the Chinese PLA General Hospital is stationed in Drug Security Room of the Seventh Medical Center, Beijing 100700, China; 2. Dept. of Neurology Medicine, the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT Lipid-regulating drugs can not only regulate lipid levels, but also has the effects of antioxidant, anti-inflammatory, anti-stress and thrombosis inhibition, stabilize or shrink atherosclerotic plaques, reduce the occurrence of stroke and cardiovascular events, which become an important measure for primary and secondary prevention. This article summarizes the progress of lipid-regulating drugs, especially proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, and the key points of pharmacological monitoring in treatment.

KEYWORDS Lipid-regulating drugs; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; Statins; Muscle poison; Pharmaceutical care

血脂紊乱指脂肪代谢或转运异常,血浆总胆固醇(TC)、胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平过高或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平过低,血浆中TC、TG和各种脂蛋白(HDL-C除外)高于同年龄正常值者^[1]。由动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)导致的死亡占据居民死亡构成的40%以上^[2]。此外,杂合子型家族性高胆固醇血症是一种遗传性疾病,有直系亲属基因,其前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)获得性增加,水平高于普通正常人,且心血管不良事件高发,是患者死亡的首要风险。

1 血脂的代谢与调节血脂药的进展

20世纪50年代,右甲状腺素曾用来治疗高胆固醇血症。20世纪60年代,雌激素被用来预防由LDL-C水平过高而致的心脏病发作。1965年,季铵型树脂(如考来烯胺)开始被使用,其口服后与肠道胆酸结合,阻碍胆酸再吸收,使胆酸的排泄增至正常者的3~15倍,以减少肝脏中的胆酸,激活肝脏微粒中

的限速酶,促进CH转化为胆酸。1976年,日本的生物化学家远藤章在红曲霉菌中发现美伐他汀,美伐他汀可使CH降低约50%。1985年,美国默沙东公司著名科学家阿尔弗雷德·艾伯茨发现洛伐他汀可抑制肝脏中促进胆固醇合成的羟甲基戊二酰辅酶A还原酶,从而降低CH水平。1987年,洛伐他汀获得美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准上市。鉴于他汀类药物的肌肉毒性、肝毒性,与众多药物之间存在相互作用,对部分杂合子型家族性高胆固醇血症患者无效,或强化他汀类药物治疗后血脂仍不达标(仍有60%的患者LDL-C未达到理想水平),其临床应用受到限制。因此,寻找其他路径的调节血脂药成为药学家努力的方向。目前,国外已有3类新型调节血脂药被批准上市,包括微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂洛美他派,载脂蛋白B100合成抑制剂米泊美生,PCSK9抑制剂依洛尤单抗、阿利珠单抗2种注射剂型。洛美他派可直接抑制甘油三酯转移蛋白(MTP),直接与内质网腔内的MTP结合,抑制小肠上皮细胞乳糜微粒和肝细胞内极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)的合成,减少载脂蛋白B的输出,促使血浆LDL-C水平降低^[3]。米泊美生作为一种反义寡核苷酸,可抑制载脂蛋白B100的翻译与合成,阻止CH和TG转运蛋白合成,可使LDL-C水平降低25%~39%,并使脂蛋白

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:351900752@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:临床医学。E-mail:jryao_301@

163.com

a 水平降低 21%~39%^[4]。此外,研究者发现一种新型过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 激动剂可以避免传统苯氧酸类药物选择性差、对酶亲和力弱等局限性。培马贝特作为选择性的新型 PPAR α 激动剂,可显著改善 2 型糖尿病和高甘油三酯血症患者的血脂异常,降低 TG 和非 HDL-C 水平,且不良反应小于苯氧酸类药物^[5]。

1.1 血脂的来源路径与药物作用靶点

人体 CH 源于 3 条路径:(1) 饮食摄入。(2) 自身合成。肝脏是 CH 合成的主要场所,主要在胞液及内质网中进行,羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶是 CH 合成限速酶,多种药物对 CH 的调节主要通过影响该酶的活性来起作用。(3) 肠道吸收。肝脏合成的 CH 除进入血液循环外,还通过胆汁分泌进入肠道,通过小肠绒毛上皮细胞刷状缘上一个独特的协助转运的载体蛋白[尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(Niemann-Pick C1 like 1, NPC1L1)] 家族重新吸收入血^[6]。

CH 和 TG 的合成多在夜间进行,催化剂是多种酶,包括羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶、脂蛋白酯酶和 PCSK9。PCSK9 属于一种分泌型丝氨酸蛋白酶,对体内的脂质代谢起着重要的作用,其由肝脏合成与分泌,功能是降低 LDL-C 受体,减少 LDL 受体对血清 LDL-C 的清除,以使肝脏摄取 CH 减少,使血液循环中 LDL-C 水平升高^[1]。而 LDL-C 受体的数量和功能十分重要,LDL-C 受体的细胞膜与 LDL-C 结合,降解和转化 CH,再清除血浆 CH。因此,抑制 PCSK9 的活性被作为调节血脂的又一作用途径。近年来,PCSK9 抑制剂依洛尤单抗(瑞百安)、阿利珠单抗(波立达)被用于成人 ASCVD、杂合子型家族性高胆固醇血症患者。OSLER-1 研究为报道 PCSK9 抑制剂最长持续时间的研究,1 215 例杂合子型家族性高胆固醇血症患者(中位治疗时间 < 3 年的高危患者)连续应用依洛尤单抗 3 年或更长时间,始终具有良好的降低 LDL-C 水平的疗效,同时具有良好的耐受性和安全性,也未检测到中和抗体^[7]。

1.2 PCSK9 抑制剂的进展

PCSK9 抑制剂是一类抑制 PCSK9 的化合物,可阻止 PCSK9 降低 LDL-C 受体,使肝细胞表面的 LDL-C 受体水平升高,进而结合更多的 LDL-C,从而降低血脂水平,成为了新型调节血脂药的热门靶点。PCSK9 抑制剂是继他汀类药物之后最被看好的一类调节血脂药,用于降低心血管事件风险和治理原发性高脂血症(含杂合子型家族性高胆固醇血症)和纯合子型家族性高胆固醇血症。目前,2 种 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗、阿利珠单抗分别于 2015 年 7 月相继上市。此外,1 年仅需皮下注射 2 次(第 1、3 个月给药 1 次,之后每 6 个月给药 1 次,直至第 17 个月)的强效、持久的调节血脂药 inclisiran (Veqvio) 也于近期在欧盟上市。来自 3 项随机临床研究($n=3\ 660$)的数据显示,与安慰剂相比,使用 inclisiran 治疗的女性和男性患者的 LDL-C 水平约降低 51% (95% CI = 48% ~ 53%, $P < 0.001$),主要心血管不良事件发生率降低 24% ($RR = 0.76$, 95% CI = 0.61 ~ 0.92),TC 水平降低 37%,载脂蛋白 B 水平降低 41%,非 HDL-C 水平降低 45% ($P < 0.001$); inclisiran 治疗组与安慰剂组患者的不良事件发生情况、肝功能异常发生情况或肌酸激酶水平相近;在高胆固醇血症患者中, inclisiran

使 LDL-C 水平降低了 51%^[8]。

1.3 PCSK9 抑制剂的临床评价

依洛尤单抗、阿利珠单抗作为一种抗体,以 PCSK9 的特定蛋白为攻击靶点,抑制其活性,阻断其降低 LDL-C 受体,使 LDL-C 受体能更好地清除血液中的 CH,尤其是 LDL-C^[9]。依洛尤单抗的推荐剂量为 1 次 140 mg,每 2 周给药 1 次(成人原发性疾病),或 1 次 420 mg,1 个月给药 1 次(成人和 ≥ 12 岁儿童纯合子型家族性胆固醇血症)。一项研究将 157 例患者随机分组,分别接受依洛尤单抗($n=104$)或安慰剂($n=53$),在第 24 周,依洛尤单抗组和安慰剂组患者的 LDL-C 水平分别降低 44.5% 和 62%。3 项随机临床试验($n=3\ 660$)数据显示,涉及家族性高胆固醇血症患儿(10~17 岁)的研究中,依洛尤单抗降低了患儿的 LDL-C 和其他血脂指标水平^[10]。

阿利珠单抗推荐皮下注射,1 次 75 或 150 mg,每 2 周注射 1 次。一项研究对 2 476 例杂合子型家族性高胆固醇血症患者注射阿利珠单抗,结果显示,与安慰剂相比,阿利珠单抗组患者的平均血浆 CH 水平降低 35%~59%。Schwartz 等^[11] 的研究涉及 18 924 例 1~12 个月前曾患有急性冠脉综合征的患者,LDL-C 水平至少为 70 mg/dl (1.8 mmol/L),非 HDL-C 水平至少为 100 mg/dl (2.6 mmol/L),接受强化剂量或最大耐受剂量的他汀类药物,然后将患者随机分为两组,一组患者(9 462 例)接受阿利珠单抗皮下注射 75 mg,另一组患者(9 462 例)接受安慰剂,每 2 周注射 1 次,平均随访时间为 2.8 年,观察终点不良事件包括冠心病、心肌梗死和缺血性脑卒中等;结果显示,阿利珠单抗组 903 例患者(占 9.5%)和安慰剂组 1 052 例患者(占 11.1%)发生不良终点事件,阿利珠单抗组 334 例患者(占 3.5%)和安慰剂组 392 例患者(占 4.1%)死亡,接受阿利珠单抗治疗者的心血管事件发生风险低于安慰剂组($HR=0.69$, $P < 0.001$)。

Karatasakis 等^[12] 的分析纳入了 35 个随机对照试验,包括 45 539 例患者(平均随访 85.5 周),平均年龄为 (61.0 \pm 2.8) 岁,平均基线 LDL-C 水平为 (106 \pm 22) mg/dl。结果显示,与未使用 PCSK9 抑制剂治疗相比,使用 PCSK9 抑制剂治疗有较低的心肌梗死发生率 (2.3% vs. 3.6%, $OR=0.72$, 95% CI = 0.64 ~ 0.81, $P < 0.001$)、脑卒中发生率 (1.0% vs. 1.4%, $OR=0.80$, 95% CI = 0.67 ~ 0.96, $P = 0.02$) 和冠状动脉血运重建发生率 (4.2% vs. 5.8%, $OR=0.78$, 95% CI = 0.71 ~ 0.86, $P < 0.001$); 基线 LDL-C 水平高与全因死亡率之间存在显著相关性 ($P = 0.038$); PCSK9 抑制剂的治疗耐受性良好,可改善心血管预后。

1.4 PCSK9 抑制剂的安全性

Squizzato 等^[13] 对 22 个随机对照试验进行 Meta 分析,涉及 8 833 例患者。结果显示,在纯合子型或杂合子型家族性高胆固醇血症患者、心血管风险增加的患者以及对其他汀类药物不耐受或治疗不达标的患者中,与对照组相比,PCSK9 抑制剂组患者的 LDL-C 水平显著降低(平均值为 -48.8%, 95% CI = -54.1 ~ -43.4),全因死亡率显著降低 ($OR = 0.34$, 95% CI = 0.17 ~ 0.69),而且有心血管事件的有利趋势 ($OR = 0.79$, 95% CI = 0.61 ~ 1.02); PCSK9 抑制剂可降低各组的 LDL-C 水平; PCSK9 抑制剂组患者的耐受性良好,但有约 3% 的患者发

生肌肉相关不良反应。

Wright 等^[14]对 ORION-7 研究 ($n=31$) 和 ORION-1 研究 ($n=247$) 进行分析, 分别有肾功能正常、轻、中和重度肾功能不全者参与, 接受 300 mg 的 inclisiran 钠注射或安慰剂。结果显示: (1) 在 ORION-7 研究中, 接受 inclisiran 钠治疗的肾功能正常组 ($68.1\% \pm 12.4\%$)、轻度肾功能不全组 ($74.2\% \pm 12.3\%$)、中度肾功能不全组 ($79.8\% \pm 4.9\%$) 和重度肾功能不全组 ($67.9\% \pm 16.4\%$) 患者的 PCSK9 水平在第 60 日降低[与安慰剂相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)]]; 与安慰剂组相比, inclisiran 钠组患者的 LDL-D 水平均显著降低, 肾功能正常组患者的 LDL-D 降幅为 $57.6\% \pm 10.7\%$, 轻度肾功能不全组为 $35.1\% \pm 13.5\%$, 中度肾功能不全组为 $53.1\% \pm 21.3\%$, 重度肾功能不全组为 $49.2\% \pm 26.6\%$ (P 均 < 0.001)。 (2) 在 ORION-1 研究中, inclisiran 钠 300 mg 单剂量组患者的 LDL-C 水平降低 $35.7\% \sim 40.2\%$, 300 mg 双剂量组患者的 LDL-C 水平降低 $50.9\% \sim 58.0\%$; 给药 48 h 后在血浆中监测不到药物浓度, 对肾功能几无影响, 且肾功能不全者也不影响疗效。鉴于 PCSK9 抑制剂的上市时间尚短, 临床受试样本量有限, 药品不良反应有待长时间和密切监测。

2 血脂异常的用药监护

调节血脂药不仅可降低血脂水平(单效应), 还能减轻肾小球硬化, 延缓肾衰竭, 减轻糖尿病并发症(神经病变)和炎症, 稳定或缩减脂质斑块尤其是不稳定型斑块, 减轻糖尿病并发症和炎症(多效应), 已从单效应的调节血脂药转变为多效应的抗动脉粥样硬化药^[15-16]。

2.1 提倡不同作用机制调节血脂药的联合应用

他汀类药物与非他汀类药物(依折麦布、胆酸螯合剂、烟酸和 PCSK9 抑制剂)联合应用, 可增加调脂效果。他汀类药物联合胆酸螯合剂或依折麦布, 可使 LDL-C 降幅分别增加约 $15\% \sim 30\%$ 或 $13\% \sim 20\%$ 。他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂已被证明可进一步降低 LDL-C 水平达 $43\% \sim 64\%$ ^[17]。他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂依折麦布联合应用可产生良好的协同作用, 可使血清 CH 水平在他汀类药物治疗基础上再降低约 18% , 且不增加不良反应^[1]。一项荟萃分析纳入 67 项随机对照试验, 包括 259 429 例受试者和 8 项干预措施, 结果显示, PCSK 抑制剂与他汀类药物联合应用, 可显著降低非致命性心肌梗死发生率 ($RR = 0.82, 95\% CI = 0.72 \sim 0.93, P = 0.003$)、卒中发生率 ($RR = 0.74, 95\% CI = 0.65 \sim 0.85, P < 0.001$)、冠状动脉血运重建发生率 ($RR = 0.84, 95\% CI = 0.75 \sim 0.94, P = 0.003$)^[18]。依折麦布可减少肠道内 CH 的吸收, 降低血浆 CH 水平以及肝脏 CH 储量, 可使小肠吸收 CH 量降低 50% 以上。单独应用依折麦布可使 LDL-C 水平降低 $17\% \sim 23\%$, 效果仅次于他汀类药物, 联合用药通过双作用途径可更好地降低 CH 和 LDL-C 水平, 亦是降低心血管风险的一种经济有效的治疗方法^[19]。

2.2 针对血脂异常的药物治疗选择

迄今为止, 5 种类型调节血脂药分别对羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的限速酶、脂蛋白酯酶、脂酶、胆酸和小肠黏膜刷状缘的转运蛋白 NPC1L1 有一定的抑制作用。因此, 不同作用机制的药物可以互补, 相得益彰。例如, 单纯高胆固醇血症,

可选用他汀类药物或他汀类药物+依折麦布; 杂合子型家族性高胆固醇血症, 可选用 PCSK9 抑制剂或 PCSK9 抑制剂+他汀类药物; 高甘油三酯血症, 可选用苯氧酸类药物或苯氧酸类药物+烟酸; 低高密度脂蛋白胆固醇血症, 宜选用苯氧酸类药物、阿昔莫司; 混合型高脂血症, 可选用他汀类药物+苯氧酸类药物(非诺贝特)^[1]。

2.3 监护由他汀类药物所致的血糖水平升高

美国 FDA 于 2015 年宣布, 他汀类药物可致血糖和糖化血红蛋白水平升高, 进而增加罹患糖尿病(发生率为 $10\% \sim 12\%$) 的风险, 或使原有糖尿病患者血糖水平控制不佳, 尤其是大剂量他汀类药物强化治疗时。一项研究结果显示, 在去除混杂因素后, 他汀类药物治疗仍使 2 型糖尿病风险增加 46% , 且与他汀类药物的剂量呈正相关性。但美国 FDA 更加强调, 他汀类药物的心脑血管的获益远大于微小风险的增加, 此时, 宜考虑减量或服用二甲双胍, 合理应用他汀类药物。

他汀类药物通过以下机制导致新发糖尿病: (1) 影响细胞摄取血糖过程, 降低胰岛素敏感性和脂联素分泌^[20]。(2) 影响胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 减少胰岛素 β 细胞体积和颗粒^[21]。(3) 研究结果表明, 当羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶编码基因发生突变, 使该还原酶结构或功能受到抑制时, 患者体内血糖水平升高, 而他汀类药物抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的功能很可能是引起新发糖尿病的机制之一。(4) 直接抑制磷脂酰肌醇 3 激酶, 影响胰岛素的信号通路, 减少葡萄糖的摄取。一项汇总分析结果显示, 大剂量他汀类药物治疗 498 例患者, 每年仅出现 1 例糖尿病, 但可预防 3.2 例患者发生心脑血管事件。应用瑞舒伐他汀治疗可避免 86 例患者发生心脑血管不良事件和死亡, 且不增加糖尿病。一项针对不同类型及剂量他汀类药物的大样本临床研究的综合网络荟萃分析, 纳入了 17 项随机、对照研究, 覆盖 113 394 例患者, 结果显示, 普伐他汀 40 mg/d 致新发糖尿病的风险显著低于其他他汀类药物。

国外一项分析汇总了 13 个临床研究结果, 纳入 9 114 例血脂异常患者, 结果显示, 在 1 000 例患者中, 每年仅发生 1 例糖尿病, 但可预防 5.4 例心肌梗死的发生, 获益/风险比为 9:1 (获益大于风险)^[22]。与减少心脑血管不良事件相比, 他汀类药物增加糖尿病风险的危害较低。

2.4 规避烟酸所致的血管、皮肤等反应

烟酸具有强烈的扩张血管作用, 初始服用或剂量增大后常见面部潮红、面部浮肿及外周水肿, 少见心动过速、心房颤动、肌痛、肌病、心悸和体位性低血压; 大剂量可引起血糖、尿酸水平升高, 为缓解由前列腺素介导的这一效应, 可应用小剂量缓释制剂, 或服药前 30 min 联合应用阿司匹林 300 mg, 或 1 日服用 1 次布洛芬 200 mg; 大剂量时可致天冬氨酸转氨酶 (AST) 及丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平升高。因此, 服用烟酸期间, 应监测肝功能和血糖、尿酸水平。

3 定期监测血脂或安全指标, 尤其是肌肉毒性

他汀类药物相关肌病的发生率约为 $2\% \sim 5\%$, 横纹肌溶解综合征发生率为 0.01%, 横纹肌溶解致死率为 0.000 16%。肌肉毒性与调节血脂的作用密切相关, 也与药物的水溶性、脂溶性相关。他汀类药物的亲脂性对羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶

的限速酶亲合性、肝脏选择性十分重要,而更高脂溶性的药物则以被动转运、非选择性扩散的形式,更完全地分布于非肝组织的肌肉中(骨骼肌),易发生肌肉毒性。

药师应注意监护:(1)定期监测肝功能(AST、ALT)、血钙、碱性磷酸酶和磷酸肌酶(CK)水平,如血清AST及ALT水平高于3倍正常指上限(120 U/L),CK水平高于10倍正常值(250~2 000 U/L),并有弥散性的肌软弱、肌触痛、肌无力、跛行及赤褐色尿等情况时,应考虑为肌病,若出现肌病后继续用药,则可进展为急性肾衰竭和横纹肌溶解综合征,须立即停药。(2)中等剂量他汀类药物与苯氧酸类等非他汀类药物联合应用时,肌病的发生率较高,故剂量不宜过大,不宜在同一时间服用,或于晨起服用苯氧酸类等非他汀类药物而夜间服用他汀类药物,或隔日分别交替服用^[23]。(3)初始服用小剂量。(4)他汀类药物有“逃逸现象”,即他汀类药物在标准剂量基础上,剂量增加1倍,血浆LDL-C的平均降幅仅增加6% (“6规则”),但药品不良反应却大幅度增加,不宜盲目追加剂量^[24]。(5)轻微肌痛者,可选服布洛芬、双氯芬酸和对乙酰氨基酚,以缓解疼痛。(6)发生肌病者,及时停用他汀类药物或更换他汀类药物的品种。(7)发生肌病或横纹肌溶解综合征的患者,应及时就医;有横纹肌炎继发肾衰竭的危险因素(严重急性感染,手术,创伤,严重的代谢、内分泌和电解质紊乱,癫痫)者,应及时停用他汀类药物。(8)若同时服用维生素E,维生素E将会提高辅酶Q₁₀的分解速度,加速辅酶Q₁₀的耗竭,可能加重他汀类药物所诱发的肌肉毒性。

长期服用调节血脂药可影响患者的氨基转移酶水平,表现为AST及ALT水平升高,发生率约为1%~2%,但多为功能性、一过性和可逆性的反应,停药后休息多可恢复,AST及ALT水平≤3倍正常值上限者可继续服用他汀类药物^[25]。通常情况下,氨基转移酶水平升高会自动消失。鉴于他汀类药物有异质型(特性),其水溶性、脂溶性不一,肝毒性有所差异,其中普伐他汀不经肝脏代谢,由肝脏、肾脏双通道排泄,对肝功能不全的人群较为适用。

参考文献

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.血脂异常基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(5):406-416.

[2] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260:196-203.

[3] Marbach JA, Thapa J, Goldenberg E, et al. Pharmacogenetics in the development of lipid lowering medications: lomitapide & mipomersen in clinical practice[J]. Del Med J, 2015, 87(8):238-243.

[4] Nandakumar R, Matveyenko A, Thomas T, et al. Effects of mipomersen, an apolipoprotein B100 antisense, on lipoprotein (a) metabolism in healthy subjects[J]. J Lipid Res, 2018, 59(12):2397-2402.

[5] Kawanishi H, Ohashi K, Ogawa H, et al. A novel selective PPAR α modulator, pemafibrate promotes ischemia-induced revascularization through the eNOS-dependent mechanisms[J]. PLoS One, 2020, 15(6):e0235362.

[6] Large V, Peroni O, Letexier D, et al. Metabolism of lipids in human white adipocyte[J]. Diabetes Metab, 2004, 30(4):294-309.

[7] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(17):2132-2146.

[8] Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia[J]. Am J Cardiol, 2020, 134:69-73.

[9] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22):2097-2107.

[10] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14):1317-1327.

[11] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial[J]. Circulation, 2020, 141(20):1608-1617.

[12] Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(12):e006910.

[13] Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis[J]. Intern Emerg Med, 2017, 12(7):1043-1053.

[14] Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(1):77-89.

[15] Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(14):1535-1545.

[16] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice(version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)[J]. Eur Heart J, 2012, 33(13):1635-1701.

[17] 李建军. 2019年ESC/EAS血脂管理指南要点解读[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(z1):58-59.

[18] Chaiyasothi T, Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, et al. Effects of non-statin lipid-modifying agents on cardiovascular morbidity and mortality among statin-treated patients: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:547.

[19] Schlackow I, Kent S, Herrington W, et al. Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2019, 96(1):170-179.

[20] Malenda A, Skrobanska A, Issat T, et al. Statins impair glucose uptake in tumor cells[J]. Neoplasia, 2012, 14(4):311-323.

[21] Shen L, Gu Y, Qiu Y, et al. Atorvastatin targets the islet mevalonate pathway to dysregulate mTOR signaling and reduce β -cell functional

- mass[J]. *Diabetes*,2020,69(1):48-59.
- [22] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [J]. *Lancet*,2010,375(9716):735-742.
- [23] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷[M]. 北京: 人民军医出版社,2010:218-223.
- [24] Barkas F, Elisaf M, Klouras E, et al. Statin escape phenomenon: Fact or fiction? [J]. *World J Exp Med*,2017,7(1):25-30.
- [25] Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity[J]. *Am Fam Physician*, 2011,83(6):711-716.

(收稿日期:2021-01-20)

(上接第763页)

- [8] Xu JB, Gao GC, Yuan MJ, et al. Lignans from *Schisandra chinensis* ameliorate alcohol and CCl₄-induced long-term liver injury and reduce hepatocellular degeneration via blocking ETBR [J]. *J Ethnopharmacol*,2020,258:112813.
- [9] Zhang H, Chen Q, Dahan A, et al. Transcriptomic analyses reveal the molecular mechanisms of schisandrin B alleviates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by RNA-sequencing [J]. *Chem Biol Interact*, 2019,309:108675.
- [10] Zheng N, Liu F, Lu H, et al. Schisantherin A protects against liver ischemia-reperfusion injury via inhibition of mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Int Immunopharmacol*,2017,47:28-37.
- [11] Ibrahim SG, El-Emam SZ, Mohamed EA, et al. Dimethyl fumarate and curcumin attenuate hepatic ischemia/reperfusion injury via Nrf2/HO-1 activation and anti-inflammatory properties [J]. *Int Immunopharmacol*,2020,80:106131.
- [12] Rabie MA, Zaki HF, Sayed HM. Telluric acid ameliorates hepatic ischemia reperfusion-induced injury in rats; Involvement of TLR4, Nrf2, and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019,168:404-411.
- [13] Tao X, Sun X, Xu L, et al. Total flavonoids from *rosa laevigata* michx fruit ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury through inhibition of oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Nutrients*, 2016,8(7):418.
- [14] Mahmoud AR, Ali FEM, Abd-Elhamid TH, et al. Coenzyme Q10 protects hepatocytes from ischemia reperfusion-induced apoptosis and oxidative stress via regulation of Bax/Bcl-2/PUMA and Nrf-2/FOXO-3/Sirt-1 signaling pathways [J]. *Tissue Cell*,2019,60:1-13.
- [15] Chen Q, Zhang H, Cao Y, et al. Schisandrin B attenuates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by regulation of Nrf2-ARE and TGF-β/Smad signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*,2017,11:2179-2191.
- [16] Jiang YM, Wang Y, Tan HS, et al. Yi-ming JYWH. Schisandrol B protects against acetaminophen-induced acute hepatotoxicity in mice via activation of the NRF2/ARE signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*,2016,37(3):382-389.
- [17] Fan X, Jiang Y, Wang Y, et al. Wuzhi tablet (*Schisandra Sphenanthera* extract) protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibition of CYP-mediated bioactivation and regulation of NRF2-ARE and p53/p21 pathways [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014,42(12):1982-1990.
- [18] Zeng X, Li X, Xu C, et al. *Schisandra sphenanthera* extract (Wuzhi Tablet) protects against chronic-binge and acute alcohol-induced liver injury by regulating the NRF2-ARE pathway in mice [J]. *Acta Pharm Sin B*,2017,7(5):583-592.
- [19] 辛颖, 杨暄, 奚涛, 等. 孕烷 X 受体: 肝脏疾病的潜在药物靶标 [J]. *药学进展*,2018,42(12):922-928.
- [20] Zhang J, Zhao Z, Bai H, et al. Genetic polymorphisms in PXR and NF-κB1 influence susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury [J]. *PLoS One*,2019,14(9):e0222033.
- [21] Zeng H, Jiang Y, Chen P, et al. Schisandrol B protects against cholestatic liver injury through pregnane X receptors [J]. *Br J Pharmacol*,2017,174(8):672-688.
- [22] Zeng H, Li D, Qin X, et al. Hepatoprotective effects of *Schisandra sphenanthera* extract against lithocholic acid-induced cholestasis in male mice are associated with activation of the pregnane X receptor pathway and promotion of liver regeneration [J]. *Drug Metab Dispos*,2016,44(3):337-342.
- [23] Wink S, Hiemstra SW, Huppelschoten S, et al. Dynamic imaging of adaptive stress response pathway activation for prediction of drug induced liver injury [J]. *Arch Toxicol*,2018,92(5):1797-1814.
- [24] Jiang Y, Fan X, Wang Y, et al. Schisandrol B protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibition of CYP-mediated bioactivation and regulation of liver regeneration [J]. *Toxicol Sci*,2015,143(1):107-115.
- [25] 王春梅, 乔子敬, 陈建光. 五味子抗炎作用及其分子机制的研究进展 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*,2019,20(5):628-634.
- [26] Mitchell JP, Carmody RJ. NF-κB and the Transcriptional Control of Inflammation [J]. *Int Rev Cel Mol Biol*,2018,335:41-84.
- [27] Shan Y, Jiang B, Yu J, et al. Protective effect of *Schisandra chinensis* polysaccharides against the immunological liver injury in mice based on Nrf2/ARE and TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. *J Med Food*,2019,22(9):885-895.
- [28] Chen Q, Zhan Q, Li Y, et al. *Schisandra* lignan extract protects against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice by inhibiting oxidative stress and regulating the NF-κB and JNK signaling pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017,2017:5140297.
- [29] 肖政华, 杨辉, 杨君, 等. 扶肝化纤汤对肝纤维化模型大鼠 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中草药*,2019,50(14):3374-3381.
- [30] 田静, 金巧菲, 李兆翌, 等. 复方茵柏颗粒对四氯化碳致急性肝损伤大鼠 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中华中医药学刊*,2016,34(1):111-113, 后插 8.
- [31] Wang KP, Bai Y, Wang J, et al. Inhibitory effects of *Schisandra chinensis* on acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Mol Med Rep*,2014,9(5):1813-1819.
- [32] LI YZ, MA ZN, SUN YS, et al. Protective effects of extracts of *Schisandra chinensis* stems against acetaminophen-induced hepatotoxicity via regulation of MAPK and caspase-3 signaling pathways [J]. *Chin J Nat Med*,2018,16(9):700-713.

(收稿日期:2020-09-24)